

II. melléklet

Tudományos következtetések, a forgalomba hozatali engedélyek visszavonásának illetve a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változásnak az indoklása, valamint a PRAC ajánlásaitól való eltérések részletes magyarázata

Tudományos következtetések

A CMDh mérlegelte az alábbi, 2013. június 13-án kelt PRAC-ajánlást a gyermekek fájdalomcsillapítására javallt, kodeint tartalmazó gyógyszerekkel kapcsolatban.

1. PRAC-ajánlás

A felnőtteknél és gyermekeknél a fájdalom csillapítására javallt kodeintartalmú készítményeket Európában nemzeti eljárás keretében engedélyezték. Gyakran alkalmazzák őket más fájdalomcsillapítókkal, így nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel és nem opioid fájdalomcsillapítókkal kombinációban. A kodein fájdalomcsillapító hatása abból fakad, hogy a szervezetben a citokróm P450 CYP2D6 enzim morfinná alakítja át, és így a kodein toxicitása főként az opioid hatások következménye. Megállapították, hogy a CYP2D6 jelentős polimorfizmust mutat, és az emberek általában gyenge (PM), jó (EM) és ultragyors (UM) metabolizáló csoportba sorolhatók az enzim aktivitásának függvényében. Míg az EM vagy UM eseteknél a morfin-toxicitás kockázata áll fenn, a PM esetekben a hatékonyság hiányának kockázata fokozott.

A szakirodalom több olyan esetet (köztük halálos kimenetelű eseményeket) ír le, amikor a kodeinnel kezelt gyermekeknél opioid-toxicitás jelentkezett. Ezek a gyermekek tonsillectomián estek át obstruktív alvási apnoe miatt, és légzésdepresszió alakult ki náluk, miután a kodeint fájdalomcsillapítóként terápiás dózisban alkalmazták. Ezenkívül, egy publikált esetjelentés halálos kimenetelű légzésdepresszióról számolt be egy szoptatott csecsemőnél, akinek anyja CYP2D6 ultragyors metabolizáló volt. A farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC) 2012. szeptemberi ülésén napirendre tűzte ennek a kérdésnek a megvitatását, és aggályait fejezte ki a kodein gyermekeknél fájdalomcsillapítóként történő alkalmazásával összefüggő lehetséges súlyos opioid-toxicitással kapcsolatban. Ezért betérjesztést kezdeményeztek a 2001/83/EK irányelv 31. cikke értelmében, a kodein gyermekek fájdalomcsillapítására történő alkalmazásának előny-kockázati profilja értékelésére.

Áttekintve a gyermekek fájdalomcsillapítására javallt kodeintartalmú gyógyszerek hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban rendelkezésre álló összes adatot, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszokat, a PRAC megállapította, hogy gyermekek esetében kevesebb információ áll rendelkezésre a kodein-metabolizmus farmakokinetikájával kapcsolatban, mint a felnőtteknél. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a vizeletkiválasztó rendszer és a gyógyszermetabolizáló enzimek érettsége, a testsúly és a test összetétele, a metabolizmusban részt vevő enzimek ontogenezise, valamint a kodein farmakológiája meghatározók lehetnek annak fájdalomcsillapító, illetve toxikus hatásai tekintetében, és ezért a gyermekek és felnőttek, valamint a különböző korú gyermekcsoportok (újszülöttek, csecsemők) között farmakokinetikai eltérések léteznek.

A hatékonyság vonatkozásában, a rendelkezésre álló adatokat áttekintve a PRAC azon a véleményen volt, hogy gyermekek esetében a posztoperatív fájdalom kezelése során a kodein fájdalomcsillapító profilja nem jobb, mint a többi fájdalomcsillapítóé, így például a nem-szteroid gyulladáscsökkentőké és a nem opioid fájdalomcsillapítóké. Mindazonáltal a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kodeinnek továbbra is helye van az akut fájdalom kezelésében gyermekeknél, de a kockázataival kapcsolatos aggályokra való tekintettel csak akkor alkalmazható az akut közepesen erős fájdalom csillapításában, ha más fájdalomcsillapítók alkalmazása nem enyhítette a fájdalmat. Azt is javasolta, hogy a legalacsonyabb hatásos adagban, a lehető legrövidebb ideig kerüljön alkalmazásra.

Elismerve, hogy továbbra is vannak bizonytalanságok a nagyobb kockázatú gyermekcsoportok azonosításában és az életkornak a kodein metabolizmusára gyakorolt hatásában, a PRAC azon a véleményen volt, hogy az újszülöttek, csecsemők és kisgyermekek érzékenyebbek lehetnek az opioid-toxicitásra. Ennek a kockázatnak a megfelelő minimalizálása érdekében a PRAC úgy ítélte meg, hogy a

kodein kizárólag 12 év feletti gyermekeknél alkalmazható, mert a kodein metabolizmusáért felelős enzimrendszerek 12 évesnél idősebb gyermekek esetében tekinthetők hasonlóknak a felnőttekéhez. Emellett a CYP2D6 esetében jelentős mértékű a polimorfizmus, és a gyenge metabolizálóknál nagyobb a valószínűsége, hogy kevésbé reagálnak a kezelésre, míg a jó és ultragyors metabolizálók az opioid-toxicitás miatt súlyos és halálos kimenetelű nemkívánatos események kockázatának vannak kitéve. A PRAC megállapította, hogy a kodein felírása előtt genotípus/fenotípus szűrvizsgálat elvégzése a gyakorlatban nem kivitelezhető, ezért a bizottság az ilyen kockázatokat hangsúlyozó megfelelő figyelmeztetéseket javasolt, beleértve az opioid-toxicitás jeleiről és tüneteiről való tájékoztatást, valamint a különböző populációkban jelenlévő ultragyors metabolizálók prevalenciájára vonatkozó becslések elvégzését.

A PRAC észrevételezte, hogy hat opioid-toxicitások esetet publikáltak (köztük három halálos kimenetelű) olyan gyermekeknél, akik obstruktív alvási apnoe miatt végzett tonsillectomia és/vagy adenoidectomia után kaptak kodeint a javasolt adagban. Három esetről utólagosan megállapították, hogy ultragyors vagy jó kodein metabolizálók voltak, és a légzési rendellenesség miatt érzékenyebbek lehettek a légzésdepresszióra, amit az ultragyors metabolizálóknál a kodein nagy mennyiségű morfinná való átalakulása tovább súlyosbított. Ezért a PRAC úgy ítélte meg, hogy obstruktív alvási apnoe szindróma miatt tonsillectomián és/vagy adenoidectomián áteső 18 év alatti gyermekeknél a kodein alkalmazása ellenjavallt. Ezenkívül a PRAC javaslata szerint óvatosság szükséges a betegek azon alcsoportjánál, akiknél esetleg már légúti problémák vannak jelen és posztoperatív fájdalomcsillapítást igényelnek, és a megfelelő figyelmeztetéseket szerepeltetni kell a terméktájékoztatóban.

A PRAC kiemelte a publikált halálos kimenetelű légzésdepresszió esetét is annál a szoptatott csecsemőnél, akinek anyja CYP2D6 ultragyors metabolizáló volt. Elismerte, hogy ez az eset az anyatejben jelen lévő kodein-metabolitok miatt történt, és ezért a PRAC aggályosnak találta a csecsemőknél fennálló, esetlegesen halálos opioid-toxicitási kockázatot, amennyiben az anya ultragyors metabolizáló. A mai napig legalább 44 újszülöttkori légzésdepressziós esetet publikáltak kodeint használó anya által szoptatott csecsemőknél. Ezen adatokat figyelembe véve a PRAC azt javasolta, hogy a kodein alkalmazása legyen ellenjavallt szoptató anyáknál. A kodein alkalmazása életkortól függetlenül ellenjavallt ismert CYP2D6 ultragyors metabolizálók esetében is.

A PRAC azt is megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok szerint nagyobb adagoknál a kodein plafonhatással rendelkezik, amely fölött jelentősen megnő a dózisfüggő gyógyszer mellékhatások incidenciája. Ezért a PRAC a gyermekek számára a 0,5-1 mg/ttkg dózistartományt tekintette megfelelőnek, a testsúly alapján történő pontos adagolással, amennyiben ez lehetséges, és azzal, hogy az alkalmazás időtartama nem haladhatja meg a 3 napot.

Előny-kockázat profil

A fentieket figyelembe véve a PRAC arra a megállapításra jutott, hogy a gyermekek közepesen erős akut fájdalomcsillapításában javallt kodeintartalmú gyógyszerek előny-kockázat profilja továbbra is kedvező, amennyiben a meghatározott indikációk, ellenjavallatok, figyelmeztetések és az egyéb változtatások bekerülnek a terméktájékoztatóba, a vélemény III. mellékletében foglaltaknak megfelelően.

A PRAC ajánlásának indoklása

Tekintettel arra, hogy

- a PRAC figyelembe vette a farmakovigilanciái adatokon alapuló, a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást a gyermekek fájdalomcsillapítására javallt kodeintartalmú gyógyszerek tekintetében (lásd I. melléklet).
- A PRAC figyelembe vette a gyermekek fájdalomcsillapítására javallt, kodeintartalmú gyógyszerekre vonatkozóan az opioid-toxicitás kockázatával kapcsolatban rendelkezésre álló adatok összességét, beleértve a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott válaszokat, valamint a forgalomba hozatali engedélyek első kiadása óta publikált szakirodalmi adatokat.
- A PRAC megállapította, hogy a rendelkezésre álló adatok alapján a kodein továbbra is hatékony a más fájdalomcsillapítóval nem enyhíthető, akut közepesen erős fájdalom csillapításában. A PRAC ugyanakkor megállapította, hogy a készítmény alkalmazása az opioid-toxicitással összefüggő súlyos nemkívánatos eseményekhez vezethet, különösen a 12 éves kor alatti betegcsoportban.
- A PRAC megítélése szerint az opioid-toxicitással összefüggő súlyos nemkívánatos események különösen aggályosak obstruktív alvási apnoe szindróma miatt tonsillectomián és/vagy adenoidectomián áteső pediátriai és gyenge légzésfunkciójú betegeknél.
- A PRAC megállapította azt is, hogy a citokróm P450 CYP2D6 rendszer polimorfizmusa hatással van a kodein metabolizmusára, ami az opioid-toxicitással összefüggő súlyos nemkívánatos eseményeket eredményezhet ultragyors és jó kodein metabolizálóknl. A PRAC megítélése szerint ez a kockázat fontos azon szoptatott csecsemőknél, akiknek anyja ultragyors metabolizáló.
- A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy a jelenleg rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve, a kedvező előny-kockázat profil fenntartása érdekében a fájdalom csillapítására javallt kodeintartalmú készítmények kizárólag 12 éves kor felett alkalmazhatók, és ellenjavalltak obstruktív alvási apnoe szindróma miatt tonsillectomián és/vagy adenoidectomián áteső 18 év alatti gyermekeknél, valamint szoptató anyáknál és ismert CYP2D6 ultragyors metabolizáló betegeknél. Ezenkívül, a kodeintartalmú készítményeket a lehető legkisebb adagban és a legrövidebb ideig kell alkalmazni.

A PRAC ennek következtében megállapította, hogy amennyiben a meghatározott indikációk, ellenjavallatok, figyelmeztetések és az egyéb változtatások bekerülnek a terméktájékoztatóba, a 12 évnél idősebb gyermekek akut közepesen erős fájdalomcsillapítására javallt kodeintartalmú készítmények előny-kockázat profilja továbbra is kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a PRAC az I. mellékletben szereplő összes gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének változtatását javasolja, a terméktájékoztatóknak az ajánlás III. mellékletében foglalt módosításai szerint.

2. – A PRAC ajánlásaitól való eltérések részletes magyarázata

A PRAC ajánlásainak áttekintése után a CMDh egyetértett az általános tudományos következtetésekkel és az ajánlás indoklásaival. A CMDh azonban úgy ítélte meg, hogy az alkalmazási előírás 4.2. pontjának és a betegtájékoztató 3. pontjának szövegezése módosítandó annak érdekében, hogy elősegítsék a gyakorlati alkalmazást nemzeti szinten, figyelembe véve az eljárás által érintett kombinációs készítmények skáláját.

A CMDh ezért az alábbiak szerint fogalmazta át ezeket a pontokat:

Az Alkalmazási előírás 4.2 pontja - Adagolás és alkalmazás

Megjegyzés: A csak kodeint tartalmazó készítmények esetében az alábbi szöveg alkalmazandó.

„A kodeint a legkisebb hatásos adagban és a lehető legrövidebb ideig kell alkalmazni. Ez az adag maximum napi 4 alkalommal, legalább 6 órás időközökkel alkalmazható. A kodein maximális napi adagja nem haladhatja meg a 240 mg-ot.”

Megjegyzés: Kombinációs készítmények esetében az adagolást nemzeti szinten felül kell vizsgálni és úgy kell módosítani, hogy az tükrözze a készítményre vonatkozó konkrét előírásokat a többi hatóanyag tekintetében. A kodein maximális napi adagja nem haladhatja meg a 240 mg-ot.

„A kezelés maximum 3 napig folytatható, és ha a fájdalmat nem sikerül hatékonyan csillapítani, akkor javasolni kell a beteg/gondozó számára, hogy forduljon orvoshoz.”

„Gyermekek:

12-18 év közötti gyermekek:

Megjegyzés: Csak kodeint tartalmazó készítmények esetében az alábbi szöveget kell alkalmazni, de nemzeti szinten felül kell vizsgálni és úgy kell módosítani, hogy az tükrözze a készítményre vonatkozó konkrét előírásokat a dózistartomány tekintetében. A javasolt adagolási tartomány megközelítőleg 30-60 mg.

„A kodein javasolt adagja 12 éves és annál idősebb gyermekeknél [A dózistartományt a tagállam tölti ki] 6 óránként, szükség szerint, naponta maximum 240 mg kodein adagban. Az adag megállapítása a testsúly alapján történik (0,5-1 mg/ttkg).”

Megjegyzés: Kombinációs készítmények esetében az adagolást nemzeti szinten felül kell vizsgálni és úgy kell módosítani, hogy az tükrözze a készítményre vonatkozó konkrét előírásokat a többi hatóanyag tekintetében.

12 év alatti gyermekek:

„A kodein nem alkalmazható 12 év alatti gyermekeknél az opioid-toxicitás kockázata következtében, amely a kodein morfinná történő változó és előre nem jelezhető átalakulása miatt alakulhat ki (lásd a 4.3 és 4.4 pontot).”

A betegtájékoztató 3. pontja - Hogyan kell <szedni> <alkalmazni> a [Termék neve]-t?

„12 éves vagy afeletti gyermekek számára [A tagállam tölti ki] 6 óránként, szükség szerint. 24 órán belül ne alkalmazzon [A tagállam tölti ki és lásd az alábbi megjegyzést]-nál nagyobb adagot.

Megjegyzés: Az adagolást nemzeti szinten felül kell vizsgálni és úgy kell módosítani, hogy az tükrözze a készítményre vonatkozó konkrét előírásokat, szükség szerint a kombinációs készítményekben lévő többi hatóanyagot is figyelembe véve. A kodein maximális napi adagja nem haladhatja meg a 240 mg-ot.

Ez a gyógyszer legfeljebb 3 napig szedhető. Ha a fájdalom 3 nap után sem enyhül, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

A [Termék neve] nem alkalmazható 12 év alatti gyermekeknél, a súlyos légzési problémák kockázata miatt.”

A CMDh mérlegelte továbbá, hogy figyelembe véve az adagolásra vonatkozó fenti korlátozásokat, valamint azt a kitétel, hogy a gyermekek fájdalomcsillapításában a kodein csak 12 éves kor felett alkalmazható, egyes forgalomba hozatali engedélyek visszavonása válhat szükségessé. Ezért a PRAC forgalomba hozatali engedély módosítására vonatkozó ajánlása mellett a CMDh azzal is egyetértett, hogy ha a forgalomba hozatali engedély nem módosítható a CMDh által elfogadott feltételeknek megfelelően, a tagállamok fontolóra vehetik ezen forgalomba hozatali engedély visszavonását.

CMDh megállapodás

A CMDh, figyelembe véve a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése értelmében a PRAC 2013. június 13-i ajánlását, megállapodott a gyermekek fájdalomcsillapítására javallt kodeintartalmú gyógyszerekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek visszavonásáról vagy módosításáról.

A megállapodás végrehajtásának ütemezését a IV. melléklet tartalmazza.